

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING  
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

**Best Available Images**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

**BLACK BORDERS**

**TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT**

**BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE**

**VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS**

**UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE  
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*  
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT  
REPORT THE IMAGES TO THE  
PROBLEM IMAGE BOX.**





Drift

- 3- DEUTSCHLAND - C 07 C 271/22 - 44 C 1



DEUTSCHES  
PATENTAMT

- (21) Aktenzeichen: P 41 19 544.2-41  
(22) Anmeldetag: 13. 6. 91  
(43) Offenlegungstag: -  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 15. 10. 92

(51) Int. Cl. 5:  
**C 07 C 271/22**  
C 07 C 323/27  
C 07 K 1/04

DE 41 19 544 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(73) Patentinhaber:

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH  
(GBF), 3300 Braunschweig, DE

(74) Vertreter:

Boeters, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Bauer, R.,  
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8000 München

(72) Erfinder:

Bartl, Ralf; Frank, Ronald, Dr., 3300 Braunschweig,  
DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

ECKERT, H., u. SEIDEL, Ch.: Angew. Chem. 98(1986),  
Nr. 2, S. 168-170;

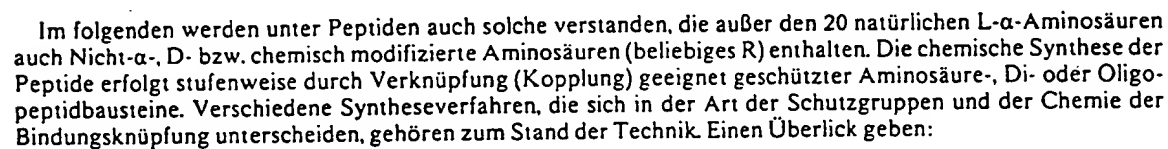
DOC

(54) Geschützter Aminosäurebaustein, Herstellung und Verwendung

- (57) Die Erfindung betrifft einen Aminosäurebaustein für die Peptidsynthese, bei dem ein Wasserstoff-Atom der eine Peptidbindung einzugehenden Aminogruppe durch eine temporäre Aminoschutzgruppe geschützt ist, die unter nicht-sauren Bedingungen abgespalten werden kann, wobei der Baustein dadurch gekennzeichnet ist, daß
- (a) das zweite Wasserstoff-Atom dieser Aminogruppe durch eine weitere Schutzgruppe geschützt ist, die durch eine Mannich-Reaktion einführbar ist und
- (b) (sofern es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Dipeptidbaustein handelt) auch das Wasserstoff-Atom der Peptidbindung durch eine derartige weitere Schutzgruppe geschützt sein kann, oder
- (c) (sofern es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Oligopeptidbaustein handelt) auch ein bis alle Wasserstoff-Atome der Peptidbindungen durch eine derartige weitere Schutzgruppe geschützt sein können. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung des Aminosäurebausteins sowie dessen Verwendung zur Peptidsynthese.

DE 41 19 544 C 1

Diese Peptide sind über Amidbindungen (Peptidbindungen) verknüpfte Oligo- bzw. Polymere (n bis etwa 150) von Aminosäuren.



- Im Verlauf vieler Synthesen kann es zu problematischen Abschnitten kommen, von denen an die Kopplungsausbeute rapide sinkt. Bei einzelnen Peptiden kann dies bereits nach sehr wenigen Kopplungen eintreten (schwierige Sequenzen). Verantwortlich für dieses Phänomen ist in erster Linie die Faltung der Peptidkette zu  $\beta$ -Faltblattstrukturen durch intra- und intermolekulare Wasserstoffbrücken. Die N-terminalen Aminofunktionen sind dann für eine chemische Reaktion nicht mehr vollständig zugänglich. An der Faltung der Peptide sind die Amidprotonen der Peptidbindung maßgeblich beteiligt (R. C. de L. Milton, S. C. F. Milton, P. A. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6039 (1990)).

Das wirkungsvollste aber auch schwierigste Konzept zur Vermeidung der Wasserstoffbrücken setzt auf die chemische Modifizierung der Aminosäure mit einer zusätzlichen Schutzgruppe für das zweite N-, insbesondere  $\alpha$ N-Proton (H. Eckert, C. Seidel, Angew. Chem., 98, 168 (1986)). Eine wichtige Voraussetzung für die Syntheseplanung ist die Orthogonalität der neuen Schutzgruppe zu den bereits verwendeten. Außerdem sollte sie keinen negativen Einfluß (sterisch oder elektronisch) auf die Aminofunktion haben. Diese Schutzgruppe bleibt dann während der Synthese erhalten und wird erst nach dem Aufbau des vollständigen Peptids abgespalten.

(a) daß das zweite Wasserstoff-Atom dieser Aminogruppe durch eine weitere Schutzgruppe geschützt ist, die durch eine Mannich-Reaktion einführbar ist, und

(b), sofern es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Dipeptidbaustein handelt, auch das Wasserstoff-Atom der Peptidbindung durch eine derartige weitere Schutzgruppe geschützt sein kann, oder

(c), sofern es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Oligopeptidbaustein handelt, auch ein bis alle Wasserstoff-Atome der Peptidbindungen durch eine derartige weitere Schutzgruppe geschützt sein können.

Bei der temporären Aminoschutzgruppe kann es sich um eine Urethangruppe handeln, beispielsweise Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc).

Die Carboxylgruppe des Aminosäurebausteins kann frei, ebenfalls geschützt oder aktiviert (Aktivester) vorliegen.

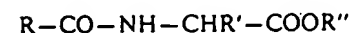
Der erfindungsgemäße Aminosäurebaustein kann durch eine weitere Schutzgruppe ( $R'''-X-CH_2-$ ) gekennzeichnet sein, die unter Verwendung von Formaldehyd und einer H-aziden Verbindung ( $R'''-X-H$ ;  $R'''$ : Rest der Mannich-Reaktionskomponente), bei der das azide H-Atom mit einem Heteroatom (X) mit freiem Elektronenpaar verknüpft ist, beispielsweise eines Alkohols ( $R'''-OH$ ), eines Thioalkohols ( $R'''-SH$ ) oder eines sekundärenamins ( $R'''-NR''H$ ;  $R''$ : weiterer Rest der Mannich-Reaktionskomponente, kein Wasserstoff), mit Hilfe der Mannich-Reaktion einführbar ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurebausteins für die Peptidsynthese, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man von einem üblichen Aminosäurebaustein ausgeht, bei dem ein Wasserstoff-Atom der eine Peptidbindung einzugehenden Aminogruppe durch eine temporäre Aminoschutzgruppe geschützt ist, die unter nicht-sauren Bedingungen abgespalten werden kann, und das andere Wasserstoff-Atom frei ist, und diesen üblichen Aminosäurebaustein einer Mannich-Reaktion unter Verwendung einer H-aziden Verbindung ( $R'''-X-H$ ), bei der das azide H-Atom mit einem Heteroatom (X) mit freiem Elektronenpaar verknüpft ist, beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols, eines Thioalkohols oder eines sekundärenamins, unterwirft.

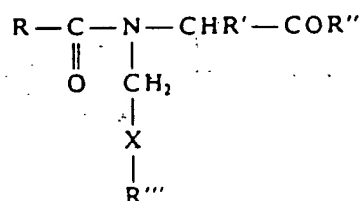
Die erfindungsgemäßen Aminosäurebausteine lassen sich zur Peptidsynthese, insbesondere zur Peptidsynthese nach Merrifield und beispielsweise nach der Fmoc-tBu-Methode verwenden.

Für das erfindungsgemäße Synthesekonzept wurden also Schutzgruppen auf der Basis aminomethylierter Verbindungen der allgemeinen Formel  $R'''-X-CH_2-$  entwickelt. Darin bedeutet X ein Heteroatom mit freiem Elektronenpaar und  $R'''$  einen beliebigen Rest der Mannich-Reaktionskomponente. Diese Schutzgruppen können sauer abgespalten werden.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Aminosäurebausteins kann man von einem üblichen Aminosäurebaustein der folgenden allgemeinen Formel ausgehen:

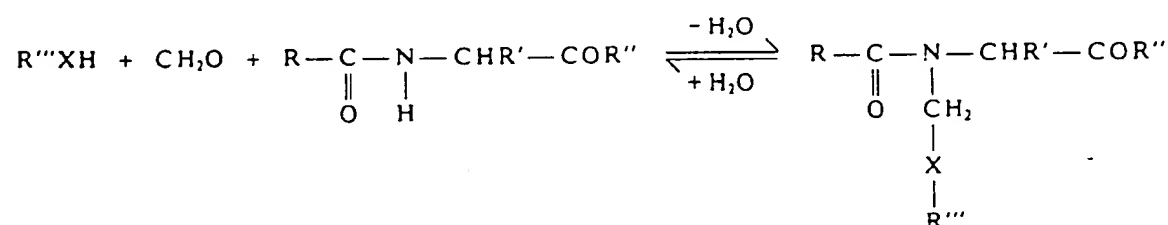


Die entstehende Aminosäure entspricht dann



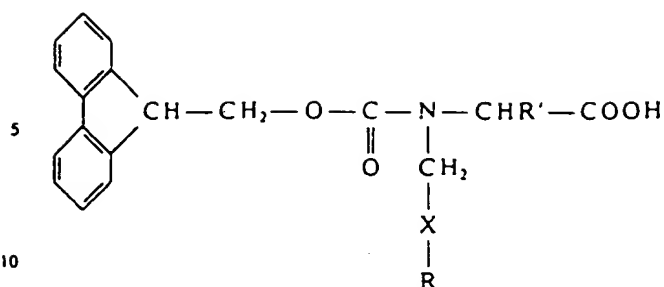
mit  $R-CO$ :  $\alpha$ -Aminoschutzgruppe nach Stand der Technik, die unter nicht-sauren Bedingungen abgespalten werden kann;  $R'$ : Seitenkette der AS;  $R''$ : OH, Aktivester oder Schutzgruppe;  $R'''$ : Rest der neuen Schutzgruppe; X: O, S,  $NR^R$  ( $R^R \neq H$ ) etc.

Die Einführung der Schutzgruppe durch eine Mannich-Reaktion (z. B. M. Tramontini, L. Angiolini, Tetrahedron, 46, 1791 (1990) (Review)) erfolgt nach dem folgenden Schema:



Prinzipiell läßt sich eine solche Mannich-Reaktion auch mit einem vollgeschützten Di- oder Oligopeptid durchführen. Dabei wird die neue Schutzgruppe sowohl am N-Terminus als auch an den mittelständigen Peptidbindungen eingeführt. Damit ließe sich ein in den für die Peptidsynthese verwendeten Lösungsmittel unlösliches Oligopeptidfragment in eine lösliche Form überführen. Die Abspaltung erfolgt als Rückreaktion.

Im folgenden wird die Anwendung dieses Konzepts in der Fmoc-Strategie aufgezeigt (G. B. Fields, R. L. Noble, Int. J. Peptide Protein Res., 35, 161 (1990)).



# Geschützte Fmoc-Aminosäure

Beispiele für die Variationsvielfalt der Schutzgruppen sind

15

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Fmoc-(Ptm)Gly-OH    | Ptm: Phenylthiomethyl- |
| Fmoc-(Ptm)Ala-OH    |                        |
| Fmoc-(Ptm)Val-OH    |                        |
| Fmoc-(Etm)Ala-OH    | Etm: Ethylthiomethyl-  |
| 20 Fmoc-(Etm)Val-OH |                        |
| Fmoc-(Mom)Gly-OH    | Mom: Methyloxymethyl-  |
| Fmoc-(Mom)Ala-OH    |                        |
| Fmoc-(Bom)Val-OH    | Bom: Benzyloxymethyl-  |

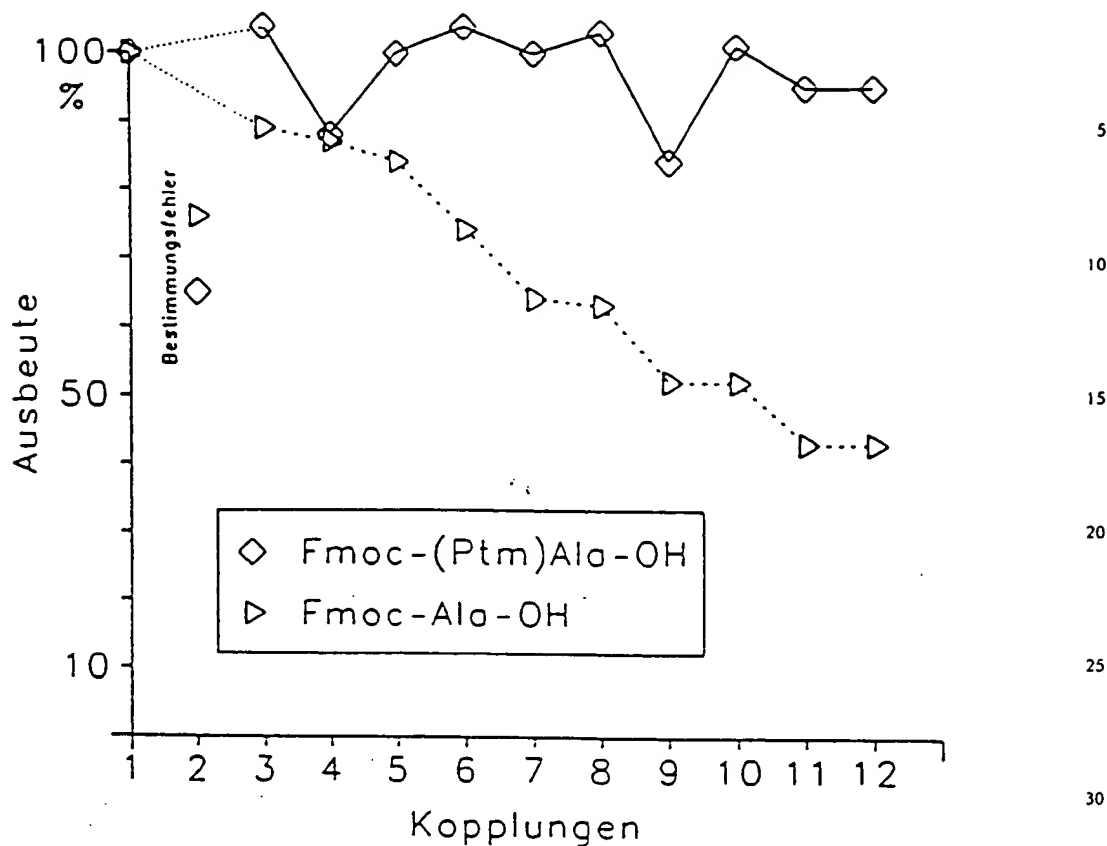
25

die als farblose, zähe Öle erhalten werden. Zur vereinfachten linearen Schreibweise wird die zusätzliche  $\alpha$ -N-Schutzgruppe in runden Klammern vor das Symbol für die Aminosäure gesetzt.

Bei der Einführung der neuen Schutzgruppe fällt die neue Aminosäure als rotationsgehindertes Konformeren-gemisch der CO—N-Bindung an (Signalverdopplung im NMR-Spektrum), was aber für die Peptidsynthese nicht von Belang ist.

Die Einsetzbarkeit dieser Aminosäurederivate für die Peptidsynthese konnte durch die Darstellung eines vollständig geschützten Tripeptids gezeigt werden. Die Synthese des Fmoc-(Mom)Gly-(Mom)Gly-Val-OBz erfolgte in Lösung.

Für die Untersuchungen der Kopplungsausbeuten im Verlauf der Synthese einer schwierigen Modelsequenz (Ala)<sub>13</sub> wurde die Festphasensynthese herangezogen. Für die zweite  $\alpha$ -N-Schutzgruppe wurde die Phenylthio-methyl-Gruppe (Ptm) gewählt. Während der Synthese mit konventionellem Fmoc-Ala-OH beobachtet man schnell einen allmählichen Ausbeuteabfall. Bei Verwendung der neuen, geschützten Aminosäure Fmoc-(Ptm)Ala-OH findet man unter gleichen Reaktionsbedingungen keine Ausbeuteverluste.



Methoden

Allgemeine Darstellung der Aminosäuren

1 mmol konventionell geschützte Aminosäure (gegebenenfalls als Alkalisalz mit kat. Mengen Citronensäure) werden mit ca. 3–6fachem Überschuß Paraformaldehyd und ca. 10fachem Überschuß H-acider Verbindung in einem gasdichten und druckstabilen Reaktionsgefäß eingeschlossen und 2 d bei 90–100°C gerührt. Die Reinigung erfolgt durch Flüssigkeitschromatographie über C-18 Kieselgelmaterial in säurefreiem Acetonitril/Wassergradienten.

Darstellung von Fmoc-(Mom)Gly-(Mom)Gly-Val-OBz

Fmoc-(Mom)Gly-OLi

Fmoc-Gly-OH wird vorteilhaft als Lithiumsalz für die o. a. Vorschrift eingesetzt. Fmoc-(Mom)Gly-OLi wird nahezu quantitativ erhalten.

MS:  $C_{19}H_{19}NO_5$  (341) EI: m/e (%) = 341 (1,  $M^+$ ), 30 (2,  $M^+ - CH_3OH$ ), 266 (<1,  $309 - CO_2 + H^+$ ), 178 (100, Fluorenyl)

Fmoc-(Mom)Gly-Val-OBz

48,6  $\mu$ mol Fmoc-(Mom)Gly-OLi und 50  $\mu$ mol HOBt werden in 200  $\mu$ l DMF gelöst und mit 48,6  $\mu$ mol DIPC 15 min voraktiviert. 121  $\mu$ mol H-Val-OBz · HCl und 100  $\mu$ mol DMAP werden in 200  $\mu$ l DMF gelöst und beide Lösungen vereinigt. Nach 1 h wird mit etwas Wasser versetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Trennung durch Flüssigkeitschromatographie mit Acetonitril/Wasser über C-18 Kieselgel ergibt ca. 50% Dipeptid.

MS:  $C_{31}H_{34}N_2O_6$  (530) FAB + : m/e (%) = 553 (1,  $M^+ + Na$ ), 531 (1,  $M^+$ ), 499 (12,  $M - CH_3O^-$ ), 277 (10,  $499 - Fmoc$ ), 179 (Fluorenyl)

H-(Mom)Gly-Val-OBz

Das Fmoc-geschützte Dipeptid wird mit ca. 300  $\mu$ l 20% Piperidin/DMF 20 min behandelt und nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum w. o. chromatographisch getrennt (quantitativ).

MS:  $C_{16}H_{24}N_2O_4$  (308) FAB + : m/e = 277 (9,  $M - CH_3O^-$ ), 265 (100,  $277 - CH_3$ )

## Fmoc-(Mom)Gly-(Mom)Gly-Val-OBz

70  $\mu$ mol Fmoc-(Mom)Gly-OLi werden mit 2 eq. HOBt und 1,1 eq. DIPC in 200  $\mu$ l DMF 15 min voraktiviert und mit 23  $\mu$ mol Dipeptid/200  $\mu$ l DMF versetzt. Nach einer Stunde wird mit etwas Wasser versetzt und für die

5 Analytik durch HPLC getrennt.

MS:  $C_{35}H_{41}N_3O_8$  (631) FAB+: m/e = 556 (88,  $M^+$  + 2H-Phenyl), 334 (100, 556-Fluorenyl)

## Darstellung der Ptm-AS Fmoc-(Ptm)Ala-OH

10 109,7 mg (0,33 mmol) Fmoc-Ala-OH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O, 50 mg (1,56 mmol) Paraformaldehyd und 400  $\mu$ l Thiophenol werden wie oben umgesetzt. Chromatographie ergibt 40% Produkt als farbloses, zähes Öl.  
MS:  $C_{25}H_{23}NO_4S$  (433) FAB+: m/e = 456 (1,  $M^+$  + Na), 434 (2,  $M^+$  + H<sup>+</sup>), 324 (13,  $M^+$ -Thiophenyl), 179 (100, Fluorenyl)

15 Die Synthese des (Ala)<sub>13</sub> erfolgte auf Cellulose-Disks mit säurelabilem Benzyl linker (R. Frank, R. Döring, Tetrahedron, 44, 6031 (1988), die bereits mit Fmoc-Ala-OH beladen waren. Die Kopplung der übrigen AS erfolgte in 20 mM Aminosäurelösung mit ca. 4fachem Überschuß zur Filterbeladung in DMF.

Je 1 eq. der entsprechenden Aminosäure wurde mit 1,5 eq. HOBt und 1,2 eq. DIPC 15 min voraktiviert und auf die mit 10  $\mu$ l Bromphenolblausg. (1 mg/1 ml DMF) angefärbten Filter gegeben. Nach einer Stunde Schwenken der Filter in der Reaktionslg. wurden die noch gefärbten Filter mit je DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF je dreimal gewaschen und erneut eine Stunde mit Aminosäurelg. behandelt. Noch gefärbte Filter wurden nach erneutem Waschen mit 30  $\mu$ l Ac<sub>2</sub>O/DIPEA (1 : 1) in 100  $\mu$ l DMF acetyliert. Anschließend wurden mit je 300  $\mu$ l 20% Piperidin/DMF die Fmoc-Schutzgruppen gespalten. Zur Bestimmung der Kopplungsausbeuten wurde das Dibenzofluven-Piperidin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> UV-Vermessen ( $\epsilon_{301\text{ nm}} = 8550$ ).

25 Die abschließende Abspaltung des Peptids erfolgte mit 95% TFA, 3% Cystein, 2% H<sub>2</sub>O. Das lyophilisierte Produkt wurde dann durch HPLC getrennt und durch FAB-MS nachgewiesen.

## Abkürzungsverzeichnis

Ac<sub>2</sub>O Essigsäureanhydrid  
30 Bom Benzylloxymethyl  
DIPEA Diisopropylethylamin  
DMAP Dimethylaminopyridin  
DMF Dimethylformamid  
DIPC Diisopropylcarbodiimid  
35 EI Elektronenstoß-Ionisation  
Etm Ethylthiomethyl  
FAB+ Fast Atom Bombardment, positive Ionen  
Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl  
HOBt Hydroxybenzotriazol  
40 HPLC High Performance Liquid Chromatography  
MS Massenspektroskopie  
Mom Methyloxymethyl  
NMR Nuclear Magnetic Resonance  
Ptm Phenylthiomethyl  
45 TFA Trifluoressigsäure  
UV Ultraviolett-Spektroskopie

## Patentansprüche

- 50 1. Aminosäurebaustein für die Peptidsynthese, bei dem ein Wasserstoff-Atom der eine Peptidbindung einzugehenden Aminogruppe durch eine temporäre Aminoschutzgruppe geschützt ist, die unter nicht-sauren Bedingungen abgespalten werden kann, dadurch gekennzeichnet,
- (a) daß das zweite Wasserstoff-Atom dieser Aminogruppe durch eine weitere Schutzgruppe geschützt ist, die durch eine Mannich-Reaktion einführbar ist, und
- 55 (b), sofern es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Dipeptidbaustein handelt, auch das Wasserstoffatom der Peptidbindung durch eine derartige weitere Schutzgruppe geschützt sein kann, oder
- (c), sofern es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Oligopeptidbaustein handelt, auch ein bis alle Wasserstoffatome der Peptidbindungen durch eine derartige weitere Schutzgruppe geschützt sein können.
- 60 2. Aminosäurebaustein nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Aminosäurebaustein um einen Baustein für eine einzelne Aminosäure, um einen Dipeptidbaustein oder um einen Oligopeptidbaustein handelt.
3. Aminosäurebaustein nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der eine Peptidbindung einzugehenden Aminogruppe um eine alpha- oder beta-ständige Aminogruppe handelt.
- 65 4. Aminosäurebaustein nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der temporären Aminoschutzgruppe um eine Urethangruppe handelt, beispielsweise Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc).
5. Aminosäurebaustein nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die



Carboxylgruppe des Aminosäurebausteins frei, ebenfalls geschützt oder aktiviert (Aktivester) vorliegt.

6. Aminosäurebaustein nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine weitere Schutzgruppe ( $R'''-X-CH_2-$ ), die unter Verwendung von Formaldehyd und einer H-aziden Verbindung ( $R'''-X-H$ ;  $R'''$ : Rest der Mannich-Reaktionskomponente), bei der das azide H-Atom mit einem Heteroatom (X) mit freiem Elektronenpaar verknüpft ist, beispielsweise eines Alkohols ( $R'''-OH$ ), eines Thioalkohols ( $R'''-SH$ ) oder eines sekundären Amins ( $R'''-NR^{IV}H$ ;  $R^{IV}$ : weiterer Rest der Mannich-Reaktionskomponente, kein Wasserstoff), mit Hilfe der Mannich-Reaktion einführbar ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurebausteins für die Peptidsynthese, dadurch gekennzeichnet, daß man von einem üblichen Aminosäurebaustein ausgeht, bei dem ein Wasserstoff-Atom der eine Peptidbindung einzugehenden Aminogruppe durch eine temporäre Aminoschutzgruppe geschützt ist, die unter nicht-sauren Bedingungen abgespalten werden kann, und das andere Wasserstoff-Atom frei ist, und diesen üblichen Aminosäurebaustein einer Mannich-Reaktion unter Verwendung einer H-aziden Verbindung ( $R'''-X-H$ ), bei der das azide H-Atom mit einem Heteroatom (X) mit freiem Elektronenpaar verknüpft ist, beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols, eines Thioalkohols oder eines sekundären Amins, unterwirft.

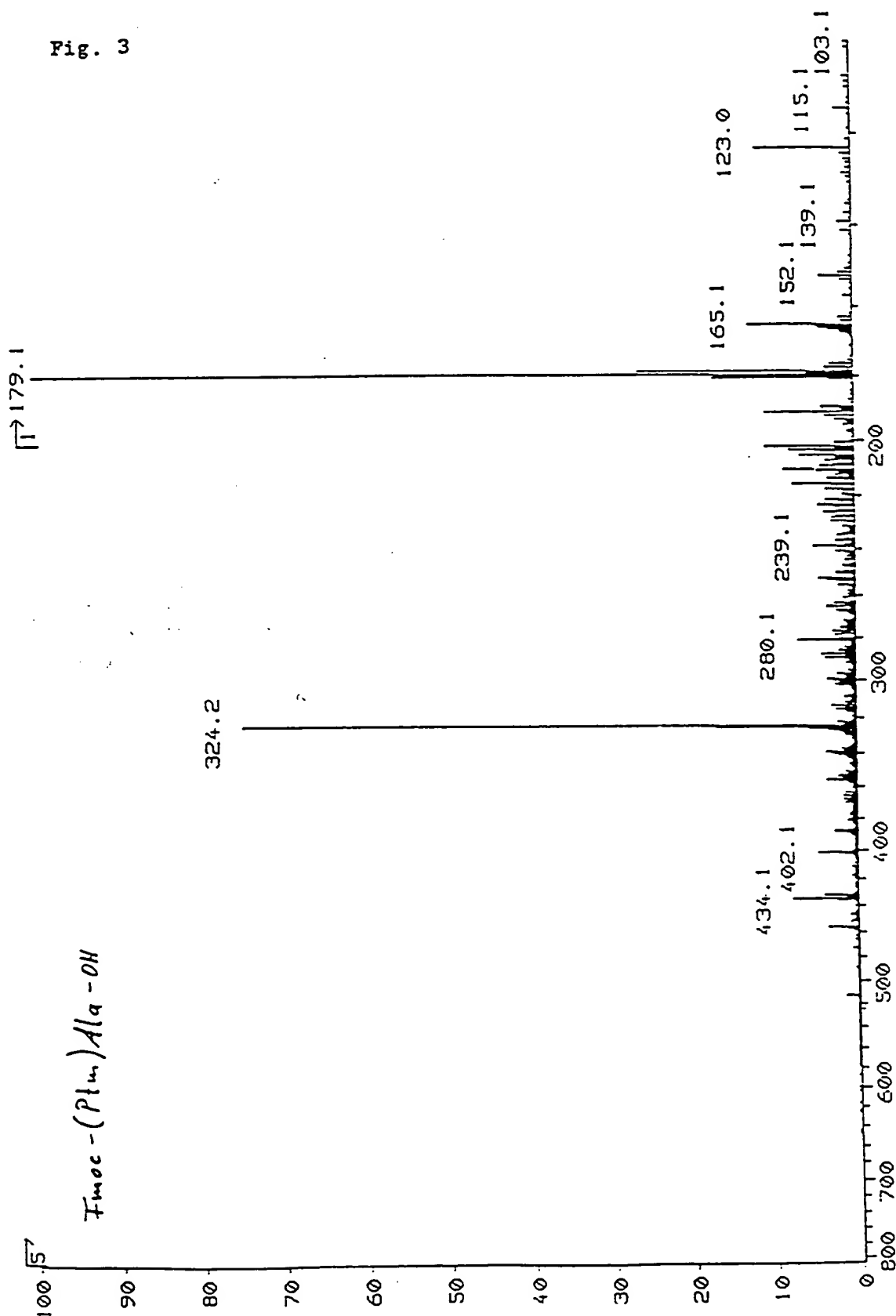
8. Verwendung eines Aminosäurebausteins gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Peptidsynthese.

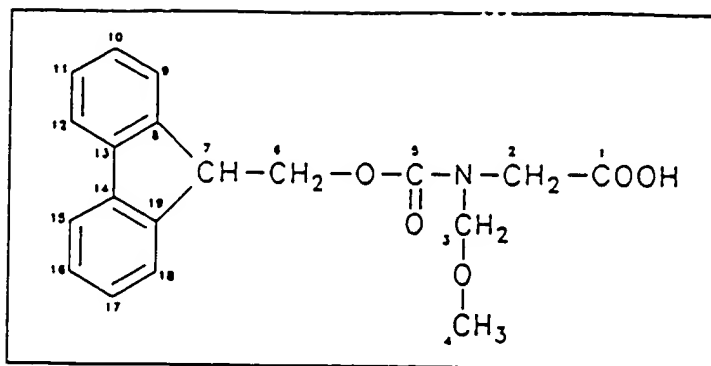
9. Verwendung nach Anspruch 8 bei der Peptidsynthese nach Merrifield.

10. Verwendung nach Anspruch 9 bei der Peptidsynthese nach Merrifield gemäß der Fmoc-tBu-Methode.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 3





Fmoc-(Mom)Gly-OH

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

| δ (ppm)   | Aufspaltung | J (Hz)   | Integral | Position  |
|-----------|-------------|----------|----------|---|
| 7,76      | 'd'         | -7       | 2 H      | 9-H, 12-H<br>15-H, 18-H<br>10-H, 11-H<br>16-H, 17-H |
| 7,59      | 'd'         | -6       | 2 H      |   |
| 7,40      | 't'         | -7       | 2 H      |   |
| 7,31      | 't'         | -6       | 2 H      |   |
| 4,82/4,59 | s · 2       |          | 2 H      | 3-H   |
| 4,55/4,39 | d · 2       | 6,0/7,0  | 2 H      | 6-H   |
| 4,25      | dt          | ~6,5/6,5 | 1 H      | 7-H   |
| 4,04/3,98 | s · 2       |          | 2 H      | 2-H   |
| 3,23/3,01 | s · 2       |          | 3 H      | 4-H   |

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

| δ (ppm)       | Aufspaltung | Position    |
|---------------|-------------|-------------|
| 171,21/171,10 | s · 2       | C-1         |
| 156,09/155,71 | s · 2       | C-5         |
| 143,70        | s           | C-8, C-13   |
| 141,23/141,11 | s · 2       | C-14, C-19  |
| 127,70        | d           | C-9 - C-12  |
| 127,10        | d           |             |
| 125,06/124,75 | d · 2       | C-15 - C-18 |
| 119,90        | d           |             |
| 79,44/78,91   | t · 2       | C-3         |
| 67,90/67,30   | t · 2       | C-2         |
| 55,75/55,15   | q · 2       | C-7         |
| 47,07         | q           | C-4         |
| 46,79/46,56   | t · 2       | C-6         |

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dt = Dublett von Triplett, ' ' = mit Feinaufspaltung

